



TITLE:

第22回 近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第22回 近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1986, 55(1): 270-281

ISSUE DATE:

1986-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208584>

RIGHT:

第22回 近畿脳腫瘍研究会

日 時：昭和60年9月28日（土）

会 場：湊川神社 楠公会館

世話人代表：兵庫県立こども病院 脳神経外科 坂本敬三

1) 末梢性顔面神経麻痺で発症した 頭蓋内外未分化肉腫の1例

大阪医科大学 脳神経外科

川北慎一郎，呉 性俊

岩田 隆，北村 純司

太田 富雄

モンテフィオーレ病院 神経病理

黒岩 敏彦，平野 朝雄

末梢性顔面神経麻痺で発症し頭蓋底部より頭蓋内へ進展した未分化肉腫の1例を経験したので，その進展経路，組織所見につき考察を加え報告する。

症例：3才男子で，昭和59年12月ごろより右顔面神経麻痺をきたし，近医にてベル麻痺として投薬をうけていた。このときの単純CTでは異常を指摘できず，またABRでも左右差を認めなかった。昭和60年2月頃より構語障害が出現，3月には傾眠傾向となり，3月25日当科へ入院となった。入院時意識レベルは20(JCS)で，右末梢性顔面神経麻痺および右下位脳神経(VIII~XII)障害，小脳失調を認めた。単純CTでは右小脳橋角部，中頭蓋窩および頭蓋外頭蓋底部に等吸収域で，増強効果を受ける異常を認めた。また右内頸動脈は頭蓋内外移行部で完全閉塞を示していた。手術はまず右小脳橋角部腫瘍の亜全摘出術を行った。腫瘍は硬膜内髄外腫瘍で，内耳道は破壊され，第Ⅶ，Ⅷ脳神経は確認できなかった。次に中頭蓋窩の腫瘍摘出術を行った。これは硬膜外腫瘍で，中頭蓋底の骨破壊があり，上咽頭の腫瘍との連続性を認めた。術後放射線療法を加えたところ，残存した腫瘍の縮小を見たが，肺炎を合併し，7月27日死亡した。

組織学的には細胞密度が高く，多形性で，ほとんどの細胞は特徴的な構築を形成していない。またreticulin染色では個々の細胞間まで強く染まり，PTAH染色は陰性である。すなわち未分化肉腫と診断された。

術中所見，頸動脈写より，腫瘍は頭蓋外の顔面神経の周囲，おそらくは茎乳突孔，頸動脈管の近くより発

生し，茎乳突孔，内耳道を経て後頭蓋窩硬膜内へ，破裂孔，卵円孔を通して中頭蓋窩硬膜外へ進展したと考えられる。組織所見で一部線維肉腫への分化が疑われる所も見られ，顔面神経より発生した神経線維肉腫の可能性もあると思われる。

2) 対側眼の失明を呈した頭頂葉巨大脳 腫瘍の1例

八尾徳州会病院 脳神経外科

栗本 昌紀，小原 進

中垣 滋央

我々は，右頭頂葉の巨大な嚢胞形成を伴う脳腫瘍に，右うっ血乳頭・左視神経乳頭萎縮という興味ある眼症状を呈した症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症例：12才女兒。3年前頭痛で発症し，1年前より急激に進行した左眼の視力障害を主訴に当科へ入院した。入院時脳圧亢進症状と左不全片麻痺を認めた。瞳孔は左が大きく，対光反射は右は速やかであるが左は消失しMarcus-Gunn瞳孔を呈した。左眼は失明し，右うっ血乳頭と左視神経乳頭萎縮を認めた。CT・脳血管撮影にて右頭頂葉に巨大な脳腫瘍を認めた。視交叉部には腫瘍性病変は認められなかった。腫瘍亜全摘出術にてastrocytoma grade IIIの病理診断を得ている。術後5カ月を経過するが，左眼視力は眼前手動弁まで回復している。自験例における左眼視神経乳頭萎縮の発生機序を説明することは容易ではないと思われる。術前・術後の脳血管写所見を詳細に検討したところ次の事実が判明した。術前右頭頂葉の腫瘍のため右中大脳動脈は前方へ強く圧排されていた。また両側前大脳動脈は左へ偏位し，左内頸動脈C₁，C₂ portionは外下方へ圧排されるという所見が見られた。術後は腫瘍の消失と共にこれらの血管写上の偏位はなくなった。以上の血管写所見より，術前は右頭頂葉の腫瘍によるmass effectのため左前頭葉が最も偏位していたと考

えられた。左前頭葉の偏位は視神経管に固定されている視神経に対しては強い剪断力となって働いたと考えられた。また右頭頂葉の mass effect は右前頭葉を介して左前頭葉に最も強く作用していたものと考えられた。加えて左視神経の血流障害が症状発現の誘因となった可能性もあると思われた。

3) Pleomorphic xanthoastrocytoma (Kepes) の 1 例

神戸市立中央市民病院 脳神経外科

中尾 哲, 山本 豊城
福光 太郎, 伴 貞彦
本崎 孝彦, 佐藤 慎一
大塚 信一

同 病理

内田 博也

脳腫瘍の予後は一般にその組織学的悪性と相関している。しかし、1979年 Kepes, et al は若年者に好発する glioma のうち、病理組織学的に腫瘍細胞の pleomorphism が著明で一見悪性像を呈するにもかかわらず、良性の臨床経過をとる症例があることに注目し、その特徴的組織像から pleomorphic xanthoastrocytoma という名称を提唱した。われわれは、今回病理組織学的に、この pleomorphic xanthoastrocytoma (Kepes) と考えられる 1 症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

症例：頭痛・嘔吐・複視を主訴に来院した26歳女性である。入院時の神経学的検査で、うっ血乳頭を認め、CT スキャンでは左側頭葉に contrast enhancement を受ける iso-density mass があり、大きな cyst を伴っていた。開頭術により腫瘍全摘出術をおこない、病理組織学的に pleomorphic xanthoastrocytoma (Kepes) と診断した。

4) 小児に発生した giant cell glioblastoma の 1 例

——免疫組織化学的検討——

大阪厚生年金病院 脳神経外科

丸野 元彦, 小橋 二郎
加藤 天美, 長谷川 洋
尾藤 昭二

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 生塩 之敬
早川 徹

小児に発生した giant cell glioblastoma の 1 例を経験したので組織学的および免疫組織化学的検討を加え報告する。

症例：8才の女兒。昭和59年6月より2回の全身性痙攣発作があり、左上下肢の筋力低下が徐々に出現した。昭和60年1月の入院時には左半身不全麻痺を認めたが、頭痛、嘔気、乳頭浮腫など頭蓋内圧亢進症状は認めなかった。CT scan では右前頭葉内に cyst と考えられる直径約 5 cm のほぼ円形の境界明瞭な low density area がみられ、内部に mural nodule と考えられる直径約 1 cm の high density lesion を認めた。造影剤により mural nodule および cyst wall の一部に増強効果を認めた。頸動脈撮影では hypovascular mass が示唆された。同月、前頭葉内脳表直下の境界明瞭な cystic な腫瘍を摘出した。

組織学的所見：HE 標本では、腫瘍は高い細胞密度を示し、腫瘍細胞の異形性が著しく単核ないし多核の巨細胞が多数認められた。また軽度の血管内皮の増殖や小数の細胞分裂像および壊死像も認められた。Reticulin 染色では血管周囲に局限した小数の reticulin fiber を認めた。Astroprotein (GFAP) 標本では、小数の陽性細胞が散在していたが、小型ないし中型の細胞に多く巨細胞では少なかった。Vimentin 標本においてはほとんどの腫瘍細胞が陽性を示したが、その反応性は強いものから弱いものまでさまざまであった。巨細胞は一樣に中等度の染色性がみられた。

まれな腫瘍である giant cell glioblastoma の臨床像や組織学的特徴、astroprotein (GFAP) および vimentin を marker とした免疫組織化学的所見を述べた。本腫瘍は、成人によく見られるいわゆる glioblastoma とはかなり異なった臨床所見および組織像を呈するため、今後とも慎重に follow up し、また他腫瘍との組織学的および免疫組織学的所見との対比を進めたいと考えている。

5) Pineocytoma の 1 例

神戸市立西市民病院 脳神経外科

島村 裕, 近間 正典
河上 靖登, 千原 卓也

岡山大学 第2病理

堤 啓

松果体部腫瘍の亜全摘出後に CSF dissemination をきたした pineocytoma について、その光顕および電顕所見について報告した。

症例・3才、女児で、全身痙攣後意識障害が遷延するため当科に紹介された。初診時半昏睡状態でうっ血乳頭を認めた。頭部 CT にて水頭症と松果体部腫瘍を認め、脳室ドレナージを行った。血清と CSF の HCG および α -fetoprotein は陰性であった。神経症状の改善後、V-P shunt および放射線療法 (1950 rad) を行ったが腫瘍は軽度縮小するのみであったため、開頭術を施行し腫瘍を亜全摘出した。腫瘍は黄赤色・軟で、境界は比較的明瞭であった。

光顕所見：腫瘍細胞は充実性に増成し、間質の結合組織により不完全に区画されている。腫瘍細胞は小型・類円形の核を有し、胞体は少く、細胞の境界は不鮮明で、ロゼット形成はみられない。核分裂像は多くみられる。

Bodian 染色では腫瘍細胞間に神経突起が多数みられる。酵素抗体法による検索の結果では、GFAP と S-100 蛋白とも間質の astrocyte と考えられる細胞は染色されるが、腫瘍細胞は陰性である。

電顕所見：一部の腫瘍細胞に microtubules をもった神経突起様構造がみられる。細胞間には gap junction がみられ、また多くの腫瘍細胞内に smooth stacked lamellae がみられる。以上の所見より pineocytoma と診断す。

術後経過：Parinaud's sign を残すのみとなり、放射線療法を行わずに退院した。外来にて経過観察していたが、術後8ヶ月目に両側大腿部後面の疼痛を訴えるようになった。入院精査にて頭蓋内腫瘍の再発と脊髓腔への播種を認めたため、放射線化学療法を施行した。現在、Parinaud's sign をみる以外神経学的には正常である。

6) ニューロン要素を有する松果体芽腫—Immunohistochemical and immunocytochemical study—

神戸大学 脳神経外科

奥田 裕啓, 埤本 勝司
佐谷 秀行, 伊地智昭浩
穀内 隆, 玉木 紀彦
松本 悟

今回我々は、ニューロン要素を含む松果体芽腫を経

験し、immunohistochemical 及び immunocytochemical study にて同定したので報告する。

〈方法〉4才女児松果体腫瘍術後右側頭葉転移巣を全摘出した。①手術材料の一部をホルマリン固定し、パラフィン切片を作成。HE 染色及び下記6種の immunohistochemical study を PAP 法にて施行した。1) control, 2) GFAP, 3) S-100 蛋白, 4) NSE, 5) HCG, 6) 68K-Neurofilament (NF) ②手術材料を一部培養系に移し、数代継代培養した後に、非クローン化細胞群に対し上記6種類の immunocytochemical study を施行した。

〈結果〉腫瘍はクルミ大、ピンク色の mass で、extra-axial に存在していた。HE 染色にては、豊富なクロマチンを有する円形～卵円形の核を持ち、殆んど細胞質を有さない細胞が、homogenous に密集しており、多数の mitosis を認めた。ロゼット像は認めなかった。immunohistochemistry 及び immunocytochemistry にては、両者共、GFAP、S-100、HCG は陰性で、かつ NSE、NF を細胞質に diffuse に有する細胞が散在していた。

〈考察〉以上より、腫瘍は松果体芽腫の転移巣と診断された。腫瘍細胞は HE 染色では、homogenous にみえるが、免疫組織学的には全く未分化な細胞と、ニューロン要素を含む細胞より成る heterogenous な腫瘍であると推定された。松果体芽腫は PNET の範疇に属する未分化な腫瘍で、通常分化像を示さないが、過去に ganglionic (or neuronal) and glial differentiation を示す例が4例、retinoblastomatous change を示す例が5例報告されている。今回の我々の症例は、neuronal differentiation を示唆する所見を免疫組織学及び免疫細胞学的に同定し得た非常に稀かつ興味深い1例と考えられた。

7) 乳癌脳転移の治療中に癌性ニューロパチー及びミエロパチーを来した1症例

関西医科大学 脳神経外科

西村 卓士, 山内 康雄
大内 雅文, 高原 衍彦
河村 悌夫, 松村 浩

悪性腫瘍による直接の侵襲は伴わず、癌の症状と相前後して発症する神経筋疾患で、癌と何らかの因果関係を有するものは、悪性腫瘍の remote effect、非転移

性癌性神経疾患，癌性ニューロパチーなどと呼ばれている。これは，臨床的に，encephalopathy, myelopathy, neuropathy, myopathy に分類され，しばしば2, 3種類のものが同時に認められる。我々は，乳癌脳転移の治療中，動眼神経麻痺及び myelopathy をきたした症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症例：49才女性，昭和52年左乳癌にて radical mastectomy, radiation, chemotherapy を受け，昭和58年9月，右側頭葉内に転移巣が発見された為，同12月より，全脳照射 (Co⁶⁰ 4050 rads) と chemotherapy (ACNU, vincristin) を施行された。昭和59年1月中旬より右動眼神経麻痺，同4月25日頃から Th₁₂ 以下の知覚低下が出現，同5月15日には paraplegia の状態となった。この頃には，膀胱直腸障害を認め，下肢腱反射は消失していた。myelography 全身骨シンチ (99mTc MDP) を施行するも，異常所見なく，神経筋伝達速度は正常，筋電図は silent であった。髄液所見は，圧 110 mm H₂O, 蛋白 192 mg/dl, 糖 77 mg/dl, 細胞類0/3と蛋白細胞解離を認めた。steroid 及びビタミン療法を施行するも効果なく，症状は固定，現在も生存中である。本例は，癌性ニューロパチーと診断したが，radiation myelopathy は完全には否定し得なかった。本症の鑑別疾患としては，まず，癌の脊椎転移，次いで vincristin, radiation 等の癌の治療に伴う神経障害がある。本疾患は，除外診断を行なっていく他に，診断の決め手がなく，長期的な経過観察と共に，病理所見を得る以外に確定診断はつかないともいえる。

8) 絨毛癌脳転移の1症例

加古川市民病院 脳神経外科

富田 洋司，野村 史郎

従来予後不良とされていた絨毛癌は，近年化学療法の発達により，50～70%の寛解治療率が得られるようになった。しかし脳転移例は依然として予後不良で，1984年，友田らの統計でも，182例の絨毛癌で，脳転移を有する41例中39例，95%が死亡している。

今回我々は，絨毛癌の肺，脳転移例に対して手術により順調に経過している1例を経験したので報告する。

症例：35才女性，昭和59年12月に正常分娩，その4カ月後より不正性器出血があり，某婦人科に通院中，痙攣発作を認めた為，昭和60年5月25日，当科に入院した。脳神経学的には異常なく，婦人科診にて柔らかく腫大した子宮を触知した。尿中 hCG 50万 IU/l，

血中 hCG 40万 IU/l と異常高値を示し，頭部 CT にて，左側頭葉に直径 2 cm の腫瘍を，胸部 X 線写でも右上葉に coin lesion を認めた。絨毛癌の肺，脳転移の診断のもと，昭和60年6月4日，子宮および脳転移巣全摘出術を施行した。

術後 ACTD (0.5 mg/day×5 day：1コース) を合計4コース，肺転移巣全摘出術，放射線全脳照射を組み合わせ，4カ月後の現在，脳神経症状はなく，尿中，血中 hCG も正常で，順調な経過をとっている。

本症の早期診断は，胎状奇胎の場合は勿論，神経症状を有する出産年令の女性では，常に絨毛癌を念頭におき，尿中，血中 hCG 値の測定，胸部 X 線，頭部 CT 等を実施すべきである。

絨毛癌の肺，脳転移例に対する治療として，化学療法は欠かせないが，脳転移に対しては早期に積極的な手術が必要であろう。即ち，脳転移には BBB の関係で化学療法剤が到達しにくい事，放射線照射の効果が不明である事，他の転移性腫瘍より出血が起り易く，それにより致命的な結果を招くおそれがあること等がその理由である。

以上，絨毛癌の肺，脳転移例に対する診断，治療について文献的考察を加えて報告した。

9) 脳内出血で発症した小児 malignant astrocytoma の1例

大津赤十字病院 脳神経外科

姜 裕，織田 祥史

上條 純成

腫瘍性脳内出血が脳内出血全体に占める割合は1～3%とされているが，その多数例は成人とくに転移性脳腫瘍であり，小児神経膠腫例は極めて稀である。最近卒中様発症を来した小児悪性星細胞腫例を経験したので報告し，若干の考察を行った。

症例：11歳女児，約1年前から1カ月に1～2回 morning headache を訴えたが治療を要する程ではなく，学校ではリレーの選手をしていた。昭和60年1月26日朝食後突然激しい頭痛と嘔吐を来した。次第に傾眠状態となり5時間後に来院した。意識レベル20，項部強直やうっ血乳頭は認められず，軽度の左不全片麻痺が認められた。CT で右側頭葉の後下部に不均質な高吸収値域 (4×4.5 cm) を認め一部側脳室内穿破の像を示した。脳血管撮影では avascular mass としての所見と，前脈絡叢動脈の延長と拡張が認められた。発

症から9時間後瞳孔不同が出現し、緊急開頭術を行った。側頭葉皮質下に血腫を認め、旁側脳室から脳室内にかけて血管に富む易出血性の腫瘍を認めた。組織学的には著しい異形性を示す星細胞系の腫瘍で、腫瘍組織内に telangiectasia 様の血管構築を認めた。

考察：神経膠腫の中で出血を伴う割合は、1.7～5%と報告されており、多形性膠芽腫と乏突起細胞腫に多いが、良性星細胞腫にも認められることがある。出血の発生機序は不明であるが、腫瘍内の動静脈短絡や腫瘍周囲の血管の増加、拡張などが原因と考えられている。本症例は、通常神経膠腫にはみられない telangiectasia 様構築が認められた点が特異であり、出血に関与した可能性が考えられる。

10) 小児星細胞腫の臨床病理学的検討 —Clinicopathological study of astrocytomas in childhood—

兵庫県立こども病院 脳神経外科

大坪 宏, 坂本 敬三

小林 憲夫

神戸大学 第一病理

伊東 宏

小児脳腫瘍の中で、星細胞腫はその発症年齢に幅があり、発生部位と病理組織的所見によって臨床像が多彩で、診断さらに治療に難渋し予後を左右する重大な分野である。過去15年間の15才未満の脳腫瘍102例中病理組織学的所見の判明した星細胞腫30例を検討し報告した。年齢は生後21日から13才まで平均3.9才。性別は女が21人と圧倒的に多い。初発症状は、頭痛・嘔吐が22例と最も多い。部位は天幕上：下＝14：16。病理は grade I 2例, II 10例, III 7例, IV 9例, 不明2例で grade が高いものは天幕下に多い。嚢胞形成は12例。治療は全摘6, 亜全摘10, 部分摘出10, 直達手術不能4例。予後は死亡14例47%, 生存16例53%, 5年生存は13例43%にあたる。死亡例では、脳幹部腫瘍7例を含み, grade ではIII以上が12例(86%)と悪性度が高い。生存例は、天幕上が10例と多く grade もII以下が11例(68%)で、嚢胞形成が10例と多い。これら小児星細胞腫の悪性度・発生部位が臨床像と予後に影響しているので、熟知した上での早期の適切な対策が望まれた。

11) 出血で発症し、多彩な CT 像変化を呈した大脳鎌髄膜腫の1例

奈良県立医科大学 脳神経外科

石田 泰史, 角田 茂

飯田 紀之, 宮本 誠司

京井喜久男, 内海庄三郎

同 放射線科

津島 寿一, 吉川 公彦

岩崎 聖

脳腫瘍中、出血をきたすものとして、従来より転移性腫瘍・神経膠芽腫・下垂体腺腫などがよく知られているが、髄膜腫が出血で発症することは、比較的まれである。今回われわれは、出血で発症し、その経過中に興味深い CT 像変化を呈した大脳鎌髄膜腫の1例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症例：60才女性。昭和59年10月11日、突然の頭痛と両下肢麻痺が出現し、近医受診して CT 施行し、出血性脳梗塞の診断をうけ入院した。そして保存的治療をうけ、11月25日に神経脱落症状を残さずに退院した。昭和60年2月頃より前頭葉症状が出現し、5月13日入浴中に全身けいれんをおこして当科受診し、CT にて脳腫瘍の診断をうけ、入院となった。この時の plain CT では、前頭部に大脳鎌をはさんで両側に境界明瞭な relative high の lesion を認め、左大脳半球には perifocal low density を認めた。enhanced CT では、腫瘍は全体に増強効果を認めたが、左側腫瘍内には複数の spotted low density を認めた。なお、7カ月前の発症時 plain CT では、大脳鎌左側に cyst 様の low density をリング状にとり囲む、出血と考えられる high density と perifocal low density を認めた。大脳鎌髄膜腫の診断のもとに全摘出術が施行され、患者は経過良好にて社会復帰した。なお、摘出腫瘍を組織学的に検討したところ、大脳鎌右側は、ほとんどが meningotheiomatous な element でしめられる髄膜腫であったのに反し、左側では、fibrous な element を主体とし、かつ meningotheiomatous な element も散見する transitional type に近いものであった。

出血により発症する髄膜腫はまれであるが、本症例は、大脳鎌に発生した dumbbell type の髄膜腫であり、出血にて発症し、血腫の吸収とともに、一旦、神経脱落症状が消失するという興味深い臨床経過をとった。さらに、その経過において、多彩に変化する CT 像を呈した症例であった。

12) 頭蓋内髄膜腫に対する遠隔手術成績

北野病院 脳神経外科

青山 育弘, 近藤 明恵
任 清, 下竹 克美
平野 亮, 村尾 健一
田代 弦, 西岡 達也

髄膜腫は一般的に良性腫瘍であるため、それに対して根治手術が行われてきた。昭和41年から昭和59年まで当科で手術を受けた153症例の頭蓋内髄膜腫について、その発生部位、手術のSimpsonのgrade、手術年代(手術用顕微鏡、CTスキャン導入前後)、退院時および追跡調査時でのADL等について検討した。発生部位は天幕上79.1%、天幕7.2%、天幕下13.7%であり、Simpson grade 1, 2は全体の71.9%であった。手術後死亡は17症例(11.1%)であり、うち10例はSimpson grade 2以内の症例であった。顕微鏡導入前後の死亡率には差を認めなかった。腫瘍再発手術は14症例であり、初回時手術より平均5.5年後であった。顕微鏡導入、特にCT導入以後再発率の低下を得た。退院時、ADL 2以内(就業可能)は67.6%であり、調査(アンケート調査)では110回答のうち71%(平均7.1年後)がADL 2以内であった。

13) 下垂体腺腫におけるエストロゲン、
プロゲステロン・レセプターの検索

京都府立医科大学 脳神経外科

藤本 正人, 吉野 英二
伊林 範裕, 上田 聖
平川 公義

〈目的〉我々は脳腫瘍のホルモン依存性や内分泌療法との関連性を知る目的で、脳腫瘍のエストロゲン・レセプター(ER)を検索して来た。今回は臨床的に、もっともホルモン依存性が強いと考えられる下垂体腺腫につきERならびにプロゲステロン・レセプター(PR)を検索した。

〈対象・方法〉プロラクチン(PRL)産生下垂体腺腫6例、非機能性(Non)下垂体腺腫6例を対象とした。測定方法は摘出腫瘍をホモゲナイズし159.800×g上清をcytosolとした。cytosolと ^3H -estradiol(E_2), ^3H -R 5020および、それぞれにdiethylstilbestol (DES), norethindrone (ENT)を加えたものを20°C, 60分(R 5020), 120分(E_2) incubateし、遊

離形ステロイドをcharcoalにて吸着後、charcoal法にて結合量を求めScatchard plotを作製し、最大結合部位数(Bm : fmole/mg cytosol protein), 解離定数(Kd)を求めた。さらに、腺腫のイサズ、血中PRL濃度、腺腫におけるPRL細胞の分布等とER量の関係を検討した。

〈結果〉ERはPRL腺腫6例の全例に、Non腺腫6例中4例に陽性であった。 $\text{Bm}=76\pm 26$ (PRL, $n=6$), $\text{Bm}=23\pm 25$ (Non, $n=6$)で有意($P<0.01$)にPRL腺腫に高いER量を認めた。しかし、ER量と上記ファクターとの明らかな相関は認められなかった。一方、PRはPRL腺腫4例、Non腺腫3例につき検索したがすべてに陰性であった。

〈結論〉エストロゲンはPRL細胞において、ERを介してPRL合成を高めるだけでなく、DNA合成、細胞分化、gene transcription、腫瘍発生等にも影響を与えると推測されており、抗エストロゲン療法によりER量の高いPRL腺腫の縮小も期待できるかもしれないと考えている。

14) 骨肥厚を示す頭蓋骨腫瘍の
電子顕微鏡学的検討

関西医科大学 脳神経外科

稲垣 隆介, 河本 圭司
三木 一仁, 岡 信行
松村 浩

頭蓋骨腫瘍の中で、骨肥厚を来す疾患はいくつかあるが、臨床症状、頭蓋単純写、光顕でも診断困難なことがあり、電顕的検索が有用なことがある。今回、我々は頭蓋骨の肥厚がみられたosteoma, fibrous dysplasia, meningiomaの微細構造上の特徴を検索したので報告する。

症例1: osteoma

48才、女性: 左眼球突出があり、頭部単純写で左前頭蓋底、前頭骨に骨肥厚があり、部分摘出した標本の光顕像では不規則な骨稜形成と骨芽細胞があり、電顕像では細胞質内に粗面小胞体が豊富で、cisternae形成のみられる細胞が主体でosteoblastと考えられた。

症例2: fibrous dysplasia

36才、女性: 左前頭部の硬い腫瘤があり、頭部単純写やCT上骨肥厚を認め手術にて摘出した。光顕像では、島状の骨組成の間に紡錘形の細胞がstream様に密集しており、電顕像では、collagen fiber, fibroblastic

cell が多数認められたが、一部粗面小胞体が著明な発達した細胞が認められた。

症例3: extracalvarial meningioma

32才, 女性: 前頭部皮下に硬い腫瘍があり, 骨膜下腫瘍と骨肥厚の一部を採取し, 光顕像にて円形ないし楕円形の細胞が密集し, 一部骨髄内へ浸潤していた。電顕像では一部, interdigitation を持ち desmosome が発達しており, 細胞質内に fibril がみられ, meningioma と考えられた。

以上, 骨肥厚を来す頭蓋骨腫瘍のうち, osteoma, fibrous dysplasia, そして meningioma について, その電顕像につき検討した。

Osteoma では osteoblast, fibrous dysplasia では fibroblast が発達しており, meningioma では骨組織中に腫瘍細胞が浸潤していた。

15) Invasion test を用いた脳腫瘍

悪性度の動的解析 (第1報)

京都大学 脳神経外科

奥村 禎三, 山下 純宏

徳力 康彦, 半田 肇

大津赤十字病院 脳神経外科

上条 純成, 織田 祥史

京都市立病院 脳神経外科

寺浦 哲昭, 弓取 克弘

〈目的〉 脳腫瘍の悪性度は HE 標本での組織診断に基づくのが一般的であり, これによる悪性度が予後とある程度相関するのはいうまでもないが, 時としてグリオーマにおいて臨床経過と組織診断の一致をみない症例に遭遇する。この gap をうめるべく invasion test を用いた動的な細胞動態について検討した。

〈方法〉 受精9日卵から取り出した embryonic chick heart (ECH) を 0.3~1.0mm 程度に細切り72時間回転培養し球形の fragment を得る。手術時に採取した腫瘍塊 (T) を直ちに 0.5~1.0mm 程度のブロック状に刻み, ECH と T を 37°C, 5%CO₂ 下にて 20%FCS 加 0.35% 軟寒天上で 2時間 coculture し, さらに7日間回転培養する。実験は duplicate~triplicate に行い, 1日目, 3日目, 5日目, 7日目に H-E 標本を作成する。症例はグリオーマ19例をはじめ計40例である。invasiveness の判定は以下の判定基準により7日目の標本を中心に行った。Grade O (T と ECH が分

離しているもの), grade I: Ia (ECH が T に invade しているもの), Ib (ECH が T をとり囲んでいるもの), grade II (結合しているが境界明瞭なもの), grade III (両者の細胞が入り交り境界が判然としないもの), grade IV: IVa (T が ECH をとり囲んでいるもの), IVb (T が ECH に invade しているもの, ただし50%以下), IVc (invasion が50%以上のもの), の基準にて評価した。〈結果および結論〉 ① astrocytoma grade III~IV の症例では一般に強い invasiveness が認められた。② low grade astrocytoma, oligodendroglioma の中でも強い invasiveness を示す症例が存在した。③ meningioma, neurinoma などのいわゆる extracerebral tumor の中でも強い invasiveness を示す症例が存在した。④ glioma に関しては, invasiveness と腫瘍の組織学的悪性度の間にある程度の相関関係が認められたが, invasiveness の方がよりよく予後と相関する可能性があると思われる。

16) 抗 BUdR 抗体を用いた脳腫瘍の成長解の試み

神戸大学 脳神経外科

埴本 勝司, 伊地智昭浩

佐谷 秀行, 穀内 隆

奥田 裕啓, 玉木 紀彦

松本 悟

近年, 単クローン抗体を用いた腫瘍細胞の免疫学的, 生化学的検索はめざましく進歩しているが, 抗 BUdR 単クローン抗体を用いた腫瘍細胞の成長解析も, 従来の ³H-thymidine によるオートラジオグラフィ法に代わる簡便且つ安全な方法として脳腫瘍にも試みられている。我々も, 原発性脳腫瘍にこの方法を用いて解析を行っているので, preliminary ではあるが報告する。〈対象及び方法〉 神経外胚葉性腫瘍5例, 間葉性腫瘍3例の計8例で, 星野らの方法に従い開頭術直前に BUdR を 200~500mg 投与し, 摘出腫瘍の一部は single cell にした後アルコール固定, 抗 BUdR 抗体及び FITC antimouse IgG 抗体で処理した後 PI 染色を行ない FACS IV で測定し, 2 parameter analysis をおこなった。一方, 同じ腫瘍組織をアルコール固定後パラフィン包埋し, 切片を抗 BUdR 抗体を用いた蛍光抗体法域検は PAP 法で免疫組織染色し labeling index を求めて FACS IV の結果と比較検討した。〈結果〉 FACS での解析では, 組織によりかなりのば

らつきがあるが神経外胚葉性腫瘍では、G1(G0) は 55.4-88.1%, S 期は2.7-12.7%, G2M は9.2-26.7%であった。間葉系腫瘍の G1(G0) は82.3-84.5%, S は0.4-1.1%, G2M は4.3-15.4%とS期の占める割合が少なく、G1(G0) の割合が多かった。Dean's method による 1 parameter cell cycle analysis の結果と比較すると、1 parameter 解析の方がS期の割合が多く出る傾向を認め、免疫組織による labeling index の結果とは 2 parameter analysis の方がよく一致した。FACS による解析は腫瘍全体の動態をとらえるのには適しているが、腫瘍部位による増殖動態の差を知るには、免疫組織学的方法がより有効と考えられた。

17) Flow cytometry により sorting した NK 細胞の抗腫瘍効果に関する 基礎的研究

関西医科大学 脳神経外科

藤原 浩章, 河本 圭司

沼 義博, 岡 信行

河村 悌夫, 松村 浩

今回：我々は FACS III の sorting system を利用し、無菌的、選択的に分取した末梢血中の NK 細胞による脳腫瘍の抗腫瘍効果についての基礎的実験を行ったので報告する。

〈方法〉 予備実験として sorting 操作がリンパ球に与える影響を FDA 色素による viability の測定で検討した。次に末梢血より Ficoll-Conray 比重遠心法によってリンパ球を得それを抗ヒト Leu-11a で蛍光染色し、無菌的な sorting により NK 細胞を分取した。これをヒト glioma 株化細胞の U373MG, AJ, KMU100 さらに手術標本から得た 5 種の glioma の培養細胞に E/T 比 10~120 で作用させ、microcytotoxicity test により殺細胞効果を %cytotoxicity で判定した。

〈結果〉 リンパ球の viability は sorting 前と比べ 96%であり、sorting 操作がリンパ球に与える影響は少ないと考えられた。NK 細胞による殺細胞効果は 3 種の株化細胞で 8%, 28%, 74%であり、5 種の手術標本では 13%, 1%, 24%, 66%, 15%であった。

〈結語〉 Sorting system を利用した NK 細胞の無菌的分取法を確立し、ある種 glioma に NK 細胞の抗腫瘍効果が見られた。

18) FITC 標識 IFN を用いた IFN の抗 腫瘍効果と作用機序

関西医科大学 脳神経外科

沼 義博, 河本 圭司

藤原 浩章, 河村 悌夫

松村 浩

Interferon (IFN) の抗腫瘍効果に関しては、同種類の腫瘍でも一定せず、作用機序についても明らかでない。我々は α -IFN を用い、種々の glioma 株化細胞、手術例からの培養細胞および IFN 投与した剖検例について flow cytometry による抗腫瘍効果を判定するとともに FITC 標識 α -IFN を作製し、各種腫瘍細胞の陽性細胞 (F-I 細胞) から作用機序を検討した。

〈方法〉 対象は glioma 株化細胞 3 種類、手術より glioblastoma 4 例、転移性脳腫瘍 2 例、髄膜腫 2 例、下垂体腫瘍 1 例及び IFN 局所注入した glioblastoma の剖検例である。株化細胞及び手術材料の 2-6 代継代培養細胞について、fluorescence diacetate による viability propidium iodide による DNA-histogram, FITC-IFN (両者を pH 9.5 で反応後、Sephadex G-15 でフリーの FITC を除去し、カラムクロマトグラフィーを施行) による陽性細胞率を蛍光顕微鏡と FACS-III により解析した。

〈結果〉 1) 373 MG 細胞では 10^5 cells/ml で IFN が 10^2 - 10^5 IU/ml の範囲でやや dose dependent であり、viability は 24 時間で約 65% と低下するとともに、S 期ブロックを示し、更に F-I 細胞は他の株化細胞と比べ 2 倍であったが、3 日以降は正常に復した。他の株化細胞にはこの変化はなかった。

2) 手術例では 10^5 cells/ml, 10^4 IU/ml, 24 時間接触下で glioblastoma 2 例のみ viability と F-I 細胞の増加を示したが、他の 7 例には変化が少なかった。

3) IFN 注入で効果のなかった剖検例では F-I 細胞は少なかった。

〈結論〉 IFN の抗腫瘍効果と F-I 細胞陽性率とは関連し、ある種の腫瘍細胞には IFN に対するレセプターの存在が示唆され、F-I は今後臨床的応用価値があると考えられる。

19) OK-432 及び IL-2 誘導キラー細胞 の細胞表面マーカーの解析

—健康人及び脳腫瘍患者リンパ球に

よる検討一

神戸大学 脳神経外科

佐谷 秀行, 坪本 勝司
穀内 隆, 藤原 潔
伊地智昭浩, 奥田 裕啓
玉木 紀彦, 松本 悟

近年, interleukin 2 (IL-2) により各種悪性腫瘍細胞を非特異的に破壊する Lymphokine activated Killer (LAK) 細胞が誘導されることが知られているが, 溶連菌製剤である OK-432 によっても同様の殺細胞効果を示すキラー細胞が誘導されることが報告されている。我々はこのキラー細胞の autologous tumor に対する効果を脳腫瘍において検討すると共に, 細胞表面マーカーの解析を Flowcytometry (FCM) を用いて行ったので報告する。

〈方法〉 ① autologous tumor に対する OK-432 誘導キラー細胞の効果: Astrocytoma (grade III) 術後患者末梢血よりリンパ球を分離, OK-432 含有培地中で96時間培養したものを effector として用いた。target は同一患者の摘出腫瘍細胞を3代継代したものをを用い, cytotoxic test を行った。②細胞表面マーカーの解析: 健常人及び放射線治療後の脳腫瘍患者末梢血よりリンパ球を分離, それぞれ OK-432 又は recombinant IL-2 含有培地にて96時間培養後, FITC 標識抗 Leu 2a, 3a, 4, 7, 11a, M3, HLA-DR 抗体と反応させ FACS IV にて FCM one parameter analysis を行った。又 Leu 2a, 7, 11a の3つのマーカーについては two parameter analysis を施行した。

〈結果〉 ① OK-432 誘導キラー細胞は autologous tumor に対し強い殺細胞効果を示した。② FCM: i) 患者リンパ球から誘導した IL-2 LAK, OL-432 キラー細胞はいずれも90%以上 Leu 4⁺ であり大半が T cell の性格をもつ。ii) OK-432 誘導細胞は Leu 2a の FCM pattern が明確な two peak を呈した。iii) 患者リンパ球からの誘導細胞はいずれも Leu 2a⁺, HLA-DR⁺ の比率が高かった (特に IL-2)。iv) Leu 2a, 7, 11a による two parameter analysis: 誘導を施さないリンパ球では Leu 2a⁺7⁻11⁺ の細胞群が多いのに対し, IL-2 LAK では Leu 2a⁺7⁻11⁻ 細胞が大半を占めていた。OK-432 誘導細胞は Leu 2a⁺7⁻11⁻ 細胞とともに, Leu 2a⁺(High)7⁺11⁻ 細胞群が多くみられた。今後機能面に重点を置き, 解析をすすめる。

20) 脂溶性 (ACNU) および水溶性 (5-FU) 制癌剤の組織内浸透性

神戸掖済会病院 脳神経外科

黄 祖源, 田口 薫

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 生塩 之敬
早川 徹, 永谷 雅昭
最上平太郎

〈目的〉 悪性脳腫瘍の化学療法では全身投与以外に, 効果増強のため局所投与などが行なわれている。このような投与法を行なう場合, 治療効果および正常脳に対する毒性を予測するためには, 制癌剤の脳組織内浸透性について知ることが重要である。従来 pharmacokinetics に基づく解析により, 薬剤の組織浸透性について理論的な推測がなされてきた。そこで, autoradiography を用い, 局所投与後の制癌剤の脳内分布について, 以下の動物実験を行なった。

〈方法〉 正常SD系ラットを用い, 脂溶性制癌剤として ¹⁴C-ACNU, 水溶性水制癌剤として ¹⁴C-5FU を選り各々 1 μ Ci を 0.1 ml の蒸留水に溶解し, 経皮的に大槽内に投与し, その後5分より3時間までにラットを屠殺し, 厚さ 20 μ の凍結脳切片を作成, autoradiography を行なった。

〈結果〉 脂溶性制癌剤である ¹⁴C-ACNU は, 既に報告したように投与5分では脳底部と脳槽に面する脳表面より1mm程度の浅い脳組織内に浸透分布した。Radioactivity はその後時間の経過とともに低下し, 脳深部へ到達することなく, 3時間後では脳表層にのみわずかにみられた。一方, 水溶性制癌剤である ¹⁴C-5FD は, 投与後5分では ¹⁴C-ACNU とほぼ同様に脳表より1mm程度の浅い脳組織に分布が見られたが, 30分後では脳表より2~3mmまで浸透しており, さらに3時間後では radioactivity は低下していたが, はほぼ脳全体に分布が見られた。

〈結論〉 ACNU は分子量309, log P0.9 で, lipid soluble, capillary permeability は約 1000 cm³/sec と非常に高い, 一方 5-FU は分子量130と小さいが, log P1.0 で, water soluble, capillary permeability は 17 cm³/sec と非常に小さい。Capillary transfer constant の大きい脂溶性制癌剤は組織内浸透性が悪く, 一方 capillary transfer constant の小さい水溶性制癌剤は逆に浸透性が高い。そういう理論的な推測は以上示した autoradiography により実験的に確かめることができた。この

ような事実は悪性脳腫瘍の化学療法、とくに局所投与を行なう際に毒性の問題とともに十分考慮に入れるべき重要な知見と思われた。

21) 悪性脳腫瘍に対する photoradiation therapy の基礎的研究

京都府立医科大学 脳神経外科

関本 達之, 上田 聖
成瀬 昭二, 中村 公郎
平川 公義

悪性脳腫瘍の治療成績は診断技術の飛躍的進歩にもかかわらず、著明な改善が認められない。我々は悪性脳腫瘍の新しい治療法として photoradiation therapy に着目し実験的研究を続けてきたのでその結果を報告する。

I. 日色光を用いた実験

in vitro: rat glioma の培養液中に hematoporphyrin を添加し、洗浄後白色光を照射した。治療群においては control 群に比し明らかな腫瘍細胞の変性が認められた。in vivo: rat glioma の皮下移植モデルに hematoporphyrin を腹腔内投与し白色光を照射した。治療群では照射野に一致した皮膚の浮腫、痂皮形成を認めると共に、腫瘍の縮小が認められた。これに対して control 群においては何ら増殖抑制は認められなかった。この抗腫瘍効果は熱作用によるものではなく光化学作用のみによるものである。

また皮下移植モデルに photoradiation therapy を行ないその後の変化を ^{31}P -NMR Spectrum にて検討した。治療群は照射直後より高エネルギーリン化合物の減少、無機リンの上昇が認められ、エネルギー代謝が阻害されていることが認められた。

II. レーザー光を用いた実験

514.5 nm のアルゴンレーザーを用いて I と同様の実験を行なった。in vitro においては照射後24時間には明らかな腫瘍細胞の変性が認められ、growth curve による検討にても明らかな腫瘍細胞の増殖抑制が認められた。in vivo においては、腫瘍の成長抑制は認められたが、縮小消失は認められなかった。

以上より hematoporphyrin を用いた photoradiation therapy は明らかな抗腫瘍効果を有することが推察される。しかし臨床に応用していく際、hematoporphyrin の投与量、投与方法、照射光源の選択、照射方法など更に検討を加えねばならない。

22) 放射線照射による血液脳関門の障害 ——血清アルブミンの血管外漏出 の免疫組織化学的方法と ^{14}C -AIB による autoradiography による検 討——

大阪大学 脳神経外科

中田 博幸, 生塩 之敬
早川 徹, 吉峰 俊樹
有田 憲生, 最上平太郎

悪性脳腫瘍に対する治療法として放射線照射は重要な役割を担っており、また最近では化学療法と併用されることが多い。その際放射線治療による血液脳関門の変化は、副作用としての脳浮腫の発現と共に併用する化学療法剤の組織内分布とも関連し重要な問題である。そこで放射線照射による血液脳関門の変化を、抗アルブミン抗体による免疫組織化学的方法および ^{14}C -AIB を用いた autoradiography にて実験的に検討した。

〈方法〉 正常ラット頭部に、深部治療用 X 線を用い各々 10 Gy, 20 Gy, 40 Gy, および 80 Gy の線量を単独照射した。その後1日より3ヶ月まで経時的にラットを経心室的灌流固定し脳を摘出した。脳パラフィン包埋切片を、抗ラットアルブミン抗体を用いた avidin-biotin 法により染色し、アルブミンの血管外漏出を観察した。AIB-autoradiography は、同上の放射線照射後1日より14日において ^{14}C -AIB を静注し、10分後に脳を取り出し、autoradiogram を作製することにより行った。

〈結果〉 20 Gy 以上の照射を受けた群では、脳実質内へのアルブミンの漏出は照射後1日目より認め3日後には最高に達しその後漸減し、照射1ヶ月後以降では漏出は認めなかった。その漏出の程度は、照射線量に比例して増加する傾向を認めた。正常および 10Gy 照射群では、どの時期においても漏出を認めなかった。autoradiography による実験では、どの照射群においても ^{14}C -AIB の漏出を検知できなかった。

〈結論〉 照射線量 20 Gy という比較的低線量においても血液脳関門の障害が存在すること、またそれは可逆的变化であることが証明された。このことは放射線照射により脳浮腫が発現することを示した反面、併用化学療法剤の脳への移行性が亢進することを示唆した。また血液脳関門の変化を検討する方法として、抗アル

ブミン抗体を用いた免疫組織化学的方法がより鋭敏な方法であることを示した。

23) ヒトグリオーマ特異的キラーT細胞による局所の特異免疫療法へのアプローチ(第4報)

京都大学 脳神経外科

宮武 伸一, 山崎 俊樹

山下 純宏, 半田 肇

同 ウイルス研究所病理部門

難波雄二郎, 花岡 正男

〈目的〉 私達は悪性グリオーマに対する局所の特異免疫療法の治療実験を行い, 本研究会において報告してきた。今回は腫瘍特異的キラーT細胞 (CTL) と共に遺伝子組換え型T細胞増殖因子 (rIL2) を, 担ヒト脳腫瘍ヌードマウスに投与し, 著明な延命効果を認めた。又悪性グリオーマ患者にこの CTL を投与し, 臨床症状及びCT上改善を認めた一例を報告する。

〈対象及び方法〉 ヒト株化グリオーマ細胞と患者自家リンパ球を混合培養し, 8日目より rIL2 を加えることにより, CTL を選択的に誘導した。ヌードマウス右前頭部頭蓋内に株化グリオーマ細胞 10^5 コを移植し, 4日後に CTL 10^6 コを同部に移入, 又 rIL2 $2\mu\text{g}$ 蛋白を5日間連続して頭蓋内局所及び皮下に投与し, 平均生存期間 (MST) を調べた。又ヌードマウス皮下にグリオーマ細胞を移植し, 4日後に CTL を移入し, 同部に rIL2 を局注し, 経時的に同部組織を回収し, FITC-conjugated OKT3 単クローン抗体に反応する細胞を直接蛍光抗体法により観察し, 移入した CTL の in vivo での寿命を調べた。

〈結果〉 腫瘍単独移植群の MST は20日だが, CTL 移入群では29日, CTL 移入及び rIL2 皮下投与群の MST は33日, CTL 移入及び rIL2 頭蓋内局所投与群の MST は44日と著明に延命していた。又皮下移入した CTL は rIL2 の投与無しで10日前後生存していたが, rIL2 の局所投与で3週以上の生存が確認された。

〈結論〉 in vitro のみならず, in vivo においても腫瘍特異的キラーT細胞による抗腫瘍効果を認め, rIL2 の局所投与は移入した CTL の寿命を伸ばすことにより, 抗腫瘍効果を増強することが推測された。

又, 40歳男性アストロサイトーマ (grade III) の患者に CTL を 2×10^6 コを3回分割にて, 腫瘍腔内に投与することにより, 臨床症状及びCT像の著明な改善

を認めた。現在まで数例の患者で adoptive immunotherapy を行っているが, 副作用を認めず, この療法の臨床応用を進めて行きたい。

24) 髄膜腫および癌腫症患者に対する LAK 細胞を用いた adoptive immunotherapy

市立伊丹病院 脳神経外科

岡本 裕, 山田 正信

池田 宏也

市立伊丹病院 内科

多胡 基

大阪大学 脳神経外科

清水 恵司, 宮尾 泰慶

生塩 之敬, 松井 豊

早川 徹

〈はじめに〉 担癌宿主に対し従来より種々の免疫担当細胞を用いた adoptive immunotherapy が行われてきた。そこで我々は, lymphokine-activated killer (LAK) 細胞を用いて小脳退形成星細胞腫の脳室内播種と, 転移性髄膜癌腫症の患者2名に adoptive immunotherapy を行い, 有効な結果を得たので報告する。

〈治療方法〉 患者の末梢血から Leukaphoresis 法にてリンパ球を分離し, 2%ヒト AB 型血清と5単位/ml のヒト recombinant IL-2 (rIL-2) を添加した complete medium 内で細胞浮遊液を作製し, 37°C 5% CO_2 インキュベーター内に3-5日培養し LAK 細胞を誘導した。 $2-3 \times 10^6$ 個/回の LAK 細胞を, オンマヤ貯留槽あるいはシャント貯留槽から1-2回/週髄腔内に投与した。

〈結果〉 症例1: 29才, 男性, 小脳退形成星細胞腫。開頭腫瘍摘出術後5ヶ月目に頭痛, 両下肢のクロースが出現し, CT スキャンで腫瘍の脳室内播種が指摘された。脳脊髄液の cytopsin で悪性細胞が認められ, 髄膜癌腫症の診断のもとに総計 1.5×10^6 個の LAK 細胞を髄腔内投与した。

症例2: 56才, 男性, 舌根部扁平上皮癌。頭痛, 複視, 微熱を訴え来院。脳脊髄液の cytopsin で悪性細胞を認め, 髄液癌腫症と診断した。LAK 細胞を総計約 2×10^6 個を髄腔内投与した。両症例とも, 治療終了後神経症状が改善すると共に cytopsin で悪性細胞が陰性化した。

〈考察〉 従来から髄膜癌腫症, 癌腫症には放射線療法

や, MTX, Arac などの髄腔内投与による化学療法が行われてきたが, 必ずしも全例に有効ではなく, 逆に発育不良, 骨髄抑制, さらに是对麻痺など深刻な問題を生じる事がある. 今回我々の試みた LAK 細胞を用

いた adoptive immunotherapy は, 病態や疾患を選べば, 悪性腫瘍への有用かつ画期的な治療法であると思われた.